

Priporočila za uporabo kanabinoidov pri obravnavi bolnika z rakom

Recommendations for the use of cannabinoids in the treatment of a cancer patient

Benedik Jernej¹, Lahajnar Čavlovič Slavica¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: Jernej Benedik, dr. med.

E-mail: jbenedik@onko-i.si

Poslano / Received: 2.10.2019

Sprejeto / Accepted: 13.10.2019

doi:10.25670/oi2019-014on

PREDGOVOR

S temi priporočili želimo jasno opredeliti pravilne indikacije in način za uporabe kanabinoidov pri obravnavi bolnika z rakom. Z njimi želimo tudi preprečiti morebitno zavajanje bolnikov z rakom v laični javnosti.

Velika zahvala gre prim. mag. Slavici Lahajnar Čavlovič, dr. med., ki je pripravila celosten pregled uporabe kanabinoidov pri obravnavi bolečine pri bolniku z rakom. Zaradi sestave priporočil, je njeno besedilo vključeno na več mestih.

Velika zahvala gre tudi JAZMP in obema recenzentoma asist. dr. Maja Ebert Moltara, dr. med. in asist. dr. Samo Rožman, mag. farm., ki so skupaj z izjemnim trudom dosegli, da priporočila temeljijo na trenutno znanih strokovnih dejstvih.

Jernej Benedik, dr. med

1. UVOD

Konoplja je rastlina, ki jo človeštvo uporablja že veliko let, v industrijske in zdravstvene namene. Uporabni so vsi deli rastline; vsebujejo preko 100 različnih kanabinoidov in drugih aktivnih substanc (1).

Prvi znanstveni podatki o njeni uporabnosti so bili objavljeni v prvi polovici prejšnjega stoletja. V šestdesetih in sedemdesetih letih prejšnjega stoletja so odkrivali vedno nove klinične učinke kanabinoidov. V osemdesetih letih prejšnjega stoletja je bil odkrit človeški endokanabinoidni sistem (2).

Pri zdravljenju onkoloških bolnikov kanabinoide uporabljamo v sklopu paliativnega podpornega zdravljenja, z namenom blaženja simptomov napredovale bolezni. Učinkovitost zdravljenja s kanabinoidi je odvisna od številnih faktorjev. Navadno kanabinoide ne predstavljajo prvega izbora zdravljenja za noben simptom pri napredovali bolezni, se pa lahko zelo dobro vključujejo, kadar standardna zdravila niso dovolj učinkovita. S pravilno titracijo se lahko izognemo veliko neželenim učinkom, zato je ta ključnega pomena. Za pravilno titracijo mora biti sodelovanje med zdravnikom in bolnikom dobro. Namen in cilji zdravljenja s kanabinoidi morajo biti jasni.

Čeprav je bil in-vitro na celicah nekaterih rakov ugotovljen vpliv na rast malignih celic, njihova klinična učinkovitost za zdravljenje raka ni dokazana (3). Uporaba kanabinoidov z namenom zdravljenja raka se zato odsvetuje (4).

SEZNAM IZRAZOV

IZRAZ	Razlaga
KONOPLJA	Do šest metrov visoka rastlina z več podvrstami; največ se uporabljata navadna (<i>Cannabis sativa</i> L. ali <i>Cannabis sativa</i> L. ssp. <i>sativa</i>) in indijska konoplja (<i>Cannabis indica</i> ali <i>Cannabis sativa</i> L. ssp. <i>indica</i>).
ENDOKANABINOIDNI SISTEM	Fiziološki sistem v telesu, ki vključuje endogene kanabinoide in njihove receptorje.
KANABINOIDI	Naravne ali sintezne kemične snovi, ki se vežejo na kanabinoidne receptorje v telesu.
ENDOGENI KANABINOIDI (ENDOKANABINOIDI)	Snovi, ki nastajajo v tkivih vretenčarjev in nekaterih sesalcev (tudi pri človeku) in aktivirajo kanabinoidne receptorje.
FITOKANABINOIDI	Kanabinoidi, ki izvirajo iz rastlin (konoplja, ameriški slamnik,...) in so po kemijski strukturi tako podobni endokanabinoidom, da v našem telesu aktivirajo iste receptorje.
SINTEZNI KANABINOIDI	Kanabinoidi, pridobljeni na sintezen način, navadno v laboratoriju.
DELTA-9- TETRAHIDROKANABINOL (9-THC); krajše THC	Eden izmed kanabinoidov, odgovoren za psihotropne učinke konoplje; njegova uporaba je uravnavana in nadzorovana z zakonodajo o prepovedanih drogah.
DRONABINOL	Mednarodno nelastniško ime za (-)-trans-delta-9-THC.
KANABIDIOL (CBD)	Eden izmed kanabinoidov, ki nima psihotropnih učinkov, zato se v čisti obliki ne uvršča med prepovedane droge.
INDUSTRIJSKA KONOPLJA	Konoplja, ki vsebuje največ 0,2 % tetrahidrokanabinola (THC) v suhi snovi rastline in jo uporabljamo pri izdelavi vrvi, tkanin, živil in kozmetičnih izdelkov (kot je na primer konopljno olje, pridobljeno iz semen). Gojiti je dovoljeno le sorte konoplje, ki so našteje v Skupnem katalogu sort poljščin (evropska sortna lista), objavljenem vsako leto v Uradnem listu Evropske unije in na spletni strani Uprave za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin in na podlagi dovoljenja Ministrstva za kmetijstvo, gozdarstvo in prehrano.
PSIHOAKTIVNA KONOPLJA	Konoplja, uvrščena v skupino II seznama skupin prepovedanih drog, ki je priloga Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog (Uradni list RS, št. 45/14, 22/16, 14/17 in 4/19), ki vsebuje več kot 0,2 % tetrahidrokanabinola (THC) v suhi snovi rastline in se v Sloveniji ne sme gojiti.
MARIHUANA (GANDŽA, TRAVA, KANABIS)	Ulično ime za psihoaktivno konopljo v obliki posušenih cvetov, listov in manjših delov stebel, ki jo najdemo na črnem trgu.
HAŠIŠ	Smola iz listnih in cvetnih žlez psihoaktivne konoplje, iz katere dobimo s stiskanjem in ekstrakcijo hašiševo olje.
KONOPLJA ZA MEDICINSKE NAMENE (MEDICINSKA KONOPLJA)	Standardizirani cvetni ali plodni vršički rastline konoplje, iz katerih smola ni bila iztisnjena, za uporabo v medicini. Ustrezati mora farmakopejski monografiji za cvet konoplje. Predpisuje se lahko kot magistralno zdravilo, katerega sestavo predpiše zdravnik na posebni recept v dvojniku na svojo osebno odgovornost.
CANNABIS USE DISORDER	Vedenjski, kognitivni in fiziološki simptomi, ki nastanejo po ponavljajoči se uporabi psihoaktivne konoplje in pripravkov iz nje. Kažejo se kot izguba nadzora nad uporabo, toleranca, nevarna uporaba, socialne/medosebne motnje, uporaba večjih odmerkov ali daljše obdobje, kot je potrebno, ponavljajoči se poskusi prenehanja jemanja in hrepenenje po ponovnem jemanju.
REKREATIVNA UPORABA KONOPLJE	Izraz, ki se uporablja namesto izraza zloraba marihuane.
ODVISNOST OD KANABINOIDOV	Del širšega koncepta cannabis use disorder.

2. ZGODOVINA KONOPLJE

Cannabis sativa L. izvira s planot osrednje Azije severno od Himalaje, kjer se je zaradi svojih lastnosti vlaken, semen in olja uporabljala že več kot 5000 let pr. n. št. Prvi dokazi o uporabi konoplje kot medicinskega pripravka izvirajo iz obdobja kitajskega cesarja Fu Hsi 2900 let pr. n. št. Prve zapise o njeni uporabi pa najdemo v prvi kitajski farmakopeji leta 100 n. št. Na Kitajskem se jo še danes uporablja kot enega izmed pripravkov tradicionalne kitajske medicine, predvsem za zdravljenje bolečine in razpoložanja (5, 6). Zaradi svojih psihoaktivnih substanc se je začela uporabljati v Indiji, kjer je prvič omenjena okoli leta 2000 pr. n. št. (5). V Perziji in Asiriji jo zasledimo okoli leta 800 pr. n. št., kjer je bila znana kot kanabas ali quanabu. V starem Egiptu je niso poznali. Grki in Rimljani so konopljo uporabljali zaradi vlaken za izdelavo vrvi in jader. V srednjem veku se je znova povečala uporaba konoplje zaradi njenih psihoaktivnih učinkov na Bližnjem vzhodu. Islam namreč izrecno prepoveduje uporabo vina, ne pa konoplje (6, 7). V Brazilijo so kajenje konoplje prinesli sužnji, ki so jih pripeljali iz Afrike portugalski trgovci v 17. stoletju. Portugalski naseljenci in staroselci niso prevzeli te navade zaradi uporabe drugih, bolj potentnih substanc (5).

V severni Ameriki so jo začeli uporabljati kot industrijsko rastlino že v dvajsetih letih 18. stoletja kot zdravilna učinkovina pa je bila zapisana v ameriško farmakopejo leta 1850. V začetku 19. stoletja je prišlo do prepovedi uporabe in uvoza, zaradi česar je bila nato konoplja uvrščena na seznam prepovedanih substanc. Prva ameriška država, ki je ponovno dovolila njeno uporabo v medicinske namene, je bila Kalifornija leta 1996. To se je v zadnji letih močno razširilo tudi na druge ameriške države. Danes se v nekaterih državah dopušča tudi rekreativna raba (8, 9).

V Evropi se je konoplja v medicinske namene uporabljala že v 19. stoletju, vendar so jo pozneje opuščali zaradi učinkovitejših substanc (10). Danes je uporaba kanabinoidov v medicinske namene urejena v večini držav Evrope, le nekatere pa imajo urejeno tudi uporabo medicinske konoplje (vršičkov) (11).

3. ENDOKANABINOIDNI SISTEM

Endokanabinoidni sistem je bil odkrit v osemdesetih letih prejšnjega stoletja (2). Razumevanje njegovega delovanja in njegov pomen kot nevromodulatorni sistem se iz leta v leto povečujeta. Endokanabinoidni sistem pri človeku sestavljajo endokanabinoidni receptorji, ligandi in encimi za njihovo sintezo in razgradnjo (12, 13).

3.1 ENDOKANABINOIDNI RECEPTORJI

Glavna kanabinoidna receptorja v človeškem telesu sta dva: kanabinoidni receptor 1 (CB1) in kanabinoidni receptor 2 (CB2).

Receptorji CB1 se nahajajo pretežno v osrednjem živčnem sistemu (CŽS) (možganska skorja, bazalni gangliji, mali možgani, hipokampus in jedra možganskega debla), deloma pa tudi na periferiji (vaginalni živec, zrele adipozne celice, reproduktivni organi) (12).

Receptori CB2 se nahajajo predvsem na periferiji, v imunskih in krvnih celicah, kjer delujejo imunomodulatorno. Prisotni so tudi v keratinocitih ter celicah mikroglije in žilju. Receptorji CB2 so zelo inducibilni, saj se njihovo število po poškodbi tkiva ali ob vnetju lahko zviša tudi za 100-krat (12).

Oba receptorja spadata v skupino z G-proteinom vezanih receptorjev. Aktivacija kanabinoidnih receptorjev običajno zavira adanilatno ciklazo in stimulira z mitogenom aktivirane proteinske kinaze (MAPK) ter vpliva na kalcijeve in kalijeve kanalčke. Učinki aktivacije receptorjev CB1 in CB2 se tako lahko odražajo

v številnih fizioloških procesih celice (sinaptični prenos, transkripcija genov, celična gibljivost itn.).

V endokanabinoidni sistem štejemo tudi nekaj drugih receptorjev, kot sta npr. TRP (angl.: transient receptor potential channel) in PPAR (angl.: peroxisome proliferator activated receptors) (13).

Na receptorje endokanabinoidnega sistema se vežejo endogeni in eksogeni kanabinoidi.

3.2 ENDOGENI KANABINOIDI

Endogeni kanabinoidi so lipidni živčni prenašalci, ki se vežejo in aktivirajo endokanabinoidne receptorje. Najbolj raziskana sta anandamid (arahidonoletoletanolamid) in 2-arahidonoleto glicerol (2-AG). Oba imata prekursorja, ki sta vezana v celični membrani. V nasprotju z nevrotansmitorji, ki so že prej sintetizirani in shranjeni v celici, se ob aktivaciji celice (običajno preko enega izmed G-receptorjev ali ob depolarizaciji celice) endokanabinoida hitro sintetizirata in sprostita v medcelično. S prisotnostjo drugih, manj raziskanih endokanabinoidov (virodamin in 2-arahidonoleto gliceroleter) se lahko poveča razpon njihovih učinkov, vendar te interakcije še niso dobro raziskane. V prisotnosti močnejših agonistov za kanabinoidne receptorje delujejo endogeni kanabinoidi kot antagonisti (13).

4 KONOPLJA IN KANABINOIDI

Konoplja se deli na tri glavne vrste in sicer navadna oz. industrijska konoplja (*Cannabis sativa* L., ssp. *sativa*), indijska konoplja (*Cannabis sativa* L. ssp. *indica*) in konoplja, avtohtona v Rusiji (*Cannabis sativa* L. ssp. *ruderalis*). Z navzkrižnim križanjem so razvili pet kemotipov *C. sativa*. Kemotip I je tip rastline z visoko vsebnostjo THC, kemotip V ne vsebuje psihoaktivnih kanabinoidov, kemotipi II, III ter IV pa so vmesne različice s padajočo vsebnostjo psihoaktivnih kanabinoidov (14).

4.1 SPLOŠNE ZNAČILNOSTI KANABINOIDOV IN DRUGIH AKTIVNIH SUBSTANC KONOPLJE

Konoplja vsebuje več kot 100 različnih kanabinoidov in drugih aktivnih substanc (flavonoidi, terpeni). Najpomembnejša in najbolj raziskana kanabinoida sta THC in CBD. Terpeni dajejo rastlini značilni vonj, vplivajo na propustnost hematoencefalne bariere in modirajo afiniteto CB1 za THC (15). Tako vplivajo na analgetične in psihotropne učinke kanabinoidov. Flavonoidi imajo protivnetni in nevroprotektivni učinek, inhibirajo P450 v jetrih in tako vplivajo na farmakokinetiko THC (14).

4.1.1 THC

THC se veže na receptor CB1 in CB2 ter s tem vpliva na zaznavanje bolečine, spastičnost, slabost, nespečnost in izgubo teka. Večino svojih psihoaktivnih učinkov povzroča vezava na receptorje CB1, vezava na receptorje CB2 pa sproža predvsem imunomodulatorne učinke.

Neželeni učinki

Najpogostejša neželena učinka THC sta omotičnost in utrujenost. Pogosti so tudi: palpitacije, tahikardija, vazodilatacija, abdominalna bolečina, evforija, zaspanost in motnje spanja, slabost, bruhanje, driska, suha usta, glavobol, motnje koncentracije, paranoidne reakcije, evforija, halucinacije. Pojavijo pa se lahko tudi mrzlica, hipotenzija, bolečine v mišicah, kašelj, potenje (16, 17, 18).

Neželene učinke lahko razvrstimo tudi med akutne in kronične.

Med akutne štejemo tiste, ki se pojavijo hitro po zaužitju (npr. napadi anksioznosti, euforija, občutek vznemerenosti, sedacija, paranoidne reakcije, disforija, dezorientacija, zmedenost, motnje zbranosti, omotica, vrtoglavica in miselna disociacija). Pojavi se lahko tudi tahikardija, ortostatska hipotenzija kar zviša tveganje za akutni koronarni sindrom in hemoragično kap (15, 19, 20).

Ob kronični uporabi, zlasti ob rekreativni rabi, se pri približno eni petini uživalcev kanabinoidov razvije odvisnost. Bolj ogroženi so moški, tisti, ki pogosto uporabljajo kanabinoide in tisti, ki začnejo z uporabo v mladosti. Med kronične zaplete štejemo tudi sindrom kanabinoidne hiperemeze, amotivacijski sindrom in depersonalizacijo zaradi dolgotrajne uporabe (21, 22, 23). Pogosti uživalci imajo tudi večjo verjetnost, da bodo zboleli za rakom testisov (24).

4.1.2 CBD

CBD je šibek agonist kanabinoidnih receptorjev. Ob prisotnosti THC deluje celo kot antagonist receptorjev CB1. Njegova glavna aktivnost ni posledica vezave na receptorje CB1 in CB2, ampak modulacija THC učinka. Tako zmanjšuje neželene učinke THC, deluje protivnetno, antioksidantno, nevroprotektivno, anksiolitično in protikonvulzivno (15).

Pri CBD so ugotavljali tudi antiproliferativno in proapoptotično delovanje. Dokazan je in-vitro učinek na tumorske celice nekaterih rakov (rak dojke, debelega črevesja, možganskih tumorjev, rak prostate in drugih) (4). CBD vpliva na apoptozo prek zviševanja oksidativnega stresa v celici in tvorbo prostih radikalov. Prek receptorjev TRPV1/2 (na kationski kanalček vezan receptor poddružine 1 in 2), CB2 in GPR55 (z G-proteinom povezan receptor 55) zavira ERK-signalno pot, vpliva na remodelacijo citoskeleta in zavira migracijo celice (14). Vendar do zdaj ni objavljena nobena randomizirana klinična raziskava, ki bi dokazala klinično pomemben učinek na rakavo bolezen (3).

Neželeni učinki

Neželeni učinki CBD so: suha usta, zaspanost, utrujenost, hipotenzija in omotičnost. Pri visokih odmerkih (več kot 20 mg/kg) lahko nastopijo še: slabost, bruhanje, driska, povišana telesna temperatura, somnolenca in patološki jetrni testi (15, 25, 26).

5. FARMAKOLOŠKE ZNAČILNOSTI KANABINOIDOV

Farmakokinetika in farmakodinamika kanabinoidov sta odvisni od več dejavnikov, npr. od poti vnosa, odmerka, od načina uporabe itn. (12, 27, 28).

5.1 POTI VNOSA

Poti vnosa kanabinoidov so številne: peroralno, s kajenjem, vaporizacijo, oralno (aplikacija v ustno votlino), intranazalno, rektalno, dermalno in transdermalno. Vsak način vnosa ima svoje značilnosti, prednosti in slabosti (28, 30).

5.2 ABSORPCIJA

Kadar se THC uporablja peroralno, se psihoaktivne učinke zazna po 30–90 minutah, maksimalni učinek delovanja pa je dosežen 2–3 ure po zaužitju. Učinek traja 4–8 ur. V primerjavi z vporizacijskimi oblikami je pri peroralni uporabi začetek delovanja poznejši, serumske koncentracije v krvi so nižje, trajanje pa daljše. Absorpcija peroralnega odmerka je boljša, kadar se THC/CBD zaužije z mastnim obrokom (29).

5.3 DISTRIBUCIJA

Po absorpciji se kanabinoidi distribuirajo po celotnem telesu. Zaradi metabolizma prvega prehoda v jetrih le 10–20 % odmerka pride v sistemski krvni obtok (28, 30, 31). Največ THC se nalaga v maščobnem tkivu in organih z dobro prekrvavitvijo (možgani, srce, pljuča, jetra), močno pa so vezani tudi na plazemske proteine (28, 31).

5.4 METABOLIZEM

Večinoma presnova poteka v jetrih, vrsta in količina posameznih metabolitov pa sta odvisni od poti vnosa. V metabolizmu THC je vključen citohrom P450 (CYP2C9, CYP3A4).

5.5 IZLOČANJE

Najpomembnejši organ za izločanje kanabinoidov so jetra. Najpomembnejši metabolit zaradi svojih psihoaktivnih lastnosti je 11-hydroxy- Δ^9 -THC. Njegov razpolovni čas je 25–36 ur. Metaboliti THC se lahko odkrijejo v urinu še več tednov po zadnji uporabi (28, 31).

6. UPORABA KANABINOIDOV PRI BOLNIKI Z RAKOM

6.1 OSNOVNA NAČELA ZDRAVLJENJA S KANABINOIDI

Kanabinoide v onkologiji uporabljamo v sklopu paliativnega podpornega zdravljenja. Glavni namen je blaženje simptomov napredovale bolezni. Kanabinoidi ne predstavljajo prve linije zdravljenja za noben simptom, lahko pa se jih vključuje, kadar standardna zdravila niso dovolj učinkovita.

Vedno najprej opravimo pregled bolnika, preučimo njegovo zdravstveno dokumentacijo, osebno in družinsko anamnezo, ocenimo koristi za bolnika in morebitno škodo ter se o tem z njim odkrito pogovorimo. Šele nato sledi priprava načrta zdravljenja. Kadar so na voljo druge možnosti zdravljenja motečega simptoma ali je velika verjetnost nastanka odvisnosti od kanabinoidov, se posvetujemo.

Pred začetkom zdravljenja z bolnikom sklenemo terapevtski dogovor, ki vsebuje tudi nadzor nad jemanjem kanabinoidov in seznanitev o varnem shranjevanju zdravila, da se prepreči uporaba drugim. V dogovoru navedemo tudi, da kanabinoidi vplivajo na delovne in vozne sposobnosti. Odločitev za zdravljenje s kanabinoidi, predpisani odmerki in potek zdravljenja skrbno zapisujemo v zdravstveno dokumentacijo bolnika (tabela 1) (15, 19).

Zdravljenje s kanabinoidi naj poteka po pravilu »začni nizko, zvišuj počasi in ostani nizko« (32). Za klinično pomemben učinek so lahko zadovoljivi že nizki odmerki kanabinoidov (15).

Tabela 1: Osnovna načela vodenja bolnika na zdravljenju s kanabinoidi.

Pred uvedbo zdravljenja s kanabinoidi je potreben odkrit pogovor z bolnikom (in s svojci) glede ciljev takšnega zdravljenja, pomena jemanja že predpisanih zdravil in o pričakovanih učinkih.
Bodite pozorni na morebitne kontraindikacije (tabela 2).
Vedno začnite titracijo z nizkimi odmerki, ki se jih postopno dviguje. Uporabljajte najnižje delujoče odmerke.
Pri načrtovanju zdravljenja se zavedajte, da se učinki zdravljenja s kanabinoidi lahko pokažejo šele po nekaj tednih.
Načrtujte redno spremljanje bolnikov na zdravljenju s kanabinoidi (učinek, neželeni sopojava).
Opozorite bolnika na prepoved vožnje motornih vozil in upravljanja s stroji.

Tabela 2: Kontraindikacije.

KONTRAINDIKACIJE
Starost <18 let
Nosečnost, dojenje
Shizofrenija
Psihoze ob rekreativni uporabi
Resnejše srčno obolenje, aritmije
Akutna obolenja jeter in ledvic
Anamneza odvisnosti (alkohol, droge ...)

Pazljivost pri uporabi kanabinoidov je potrebna tudi ob sočasnem zdravljenju s sedativi ali hipnotiki, hipotenziji, močnem kajenju zaradi povečanja tveganja za razvoj arteritisa in uporabi močnih inhibitorjev in induktorjev CYP3A4.

Zaradi nepredvidenega vpliva kanabinoidov na delovanje človeka sta vožnja motornih vozil in upravljanje s stroji osebam pod vplivom THC prepovedani.

7. ZDRAVILA NA OSNOVI KANABINOIDOV

7.1 DOSTOPNOST ZDRAVIL S KANABINOIDI V SLOVENIJI

V Sloveniji je dostop do zdravil s kanabinoidi omogočen z magistralnimi zdravili, katerih sestavo predpiše zdravnik na posebni recept v dvojniku na svojo osebno odgovornost, kadar zelenega terapevtskega učinka pri posameznem bolniku ne more doseči z zdravili z dovoljenjem za promet (dovoljenju za promet z

zdravilom pogovorno rečemo registracija ali avtorizacija).

Dovoljenje za promet z zdravilom pomeni, da so neodvisni pristojni organi za zdravila ugotovili ustrezno, ponovljivo kakovost zdravila in koristnost njegove uporabe ob sprejemljivem tveganju.

V posebnih primerih je možen tudi uvoz oziroma vnos zdravil s kanabinoidi, ki v Sloveniji nimajo dovoljenja za promet z zdravilom, imajo pa ga v drugih državah. Skladno z določili Zakona o zdravilih (Uradni list RS, št. 17/14), na podlagi zahteve zdravnika in mnenja odgovorne osebe klinike ali inštituta, kadar se oceni, da pri določenih resnih zdravstvenih stanjih z zdravili z dovoljenjem za promet v Sloveniji ni mogoče doseči ustreznih terapevtskih učinkov, lahko Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) izda dovoljenje za uvoz oziroma vnos zdravila v Slovenijo za potrebe enega ali več posameznih bolnikov.

Zdravilo na osnovi kanabinoidov z dovoljenjem za promet v EU, ki je trenutno na voljo, se imenuje:

- Sativex oralno pršilo, ki vsebuje dva prečiščena ekstrakta konoplje (standardiziran delta-9-tetrahidrokanabinol in kanabidiol – kombinacija ima splošno ime nabiksimols) (18,)

Zdravila z dovoljenjem za promet v ZDA pa so:

- Marinol®, Syndros®, ki vsebujeta sintezni delta-9-THC (dronabinol) (16),
- Cesamet, ki vsebuje nabilon (17),
- Sativex oralno pršilo (18, 33),
- Epidiolex, ki vsebuje kanabidiol (25).

Za vsa navedena zdravila je mogoč vnos/uvoz, kot je opisano zgoraj.

Tabela 3: Seznam zdravil na osnovi kanabinoidov.

	ime zdravila	farmacevtska oblika	pot vnosa	začetek delovanja	trajanje učinka
SINTEZNI KANABINOIDI					
Kapljice s kanabinoidi (THC : CBD)	Magistralno zdravilo	Peroralne kapljice	Peroralno	30–60 min	4–6 ur
Nabilon	Cesamet ®	Kapsule	Peroralno	60–90 min	8–12 ur
Dronabinol	Marinol ®	Kapsule	Peroralno	30–60 min	4–6 ur
FITOKANABINOIDI					
Kanabidiol	Epidiolex ®	Peroralna raztopina	Peroralno		
Standardizirana ekstrakt s THC : CBD (nabiksimols)	Sativex ®	Oralno pršilo	Oralno	15–40 min	4–6 ur
Cvetni in plodni vršički medicinske konoplje	Magistralno zdravilo	Posušena rastlinska snov	Vaporizacija	5 min	2–4 ure

7.2 PERORALNA ZDRAVILA S KANABINOIDI

7.2.1 MAGISTRALNA ZDRAVILA

7.2.1.1 KAPLJICE S KANABINOIDI

Od leta 2014 je v Sloveniji dovoljeno predpisovati izolirane ali sintezno pridobljene kanabinoide. Kot magistralno zdravilo najpogosteje predpisujemo kapljice s kanabinoidi, ki vsebujejo kombinacijo THC in CBD (1, 34).

Indikacije za predpis kapljic s kanabinoidi so simptomi ob napredovalem raku (poglavje 8).

Optimalno razmerje med THC in CBD še ni povsem znano, zato to vprašanje ostaja predmet prihodnjih raziskav. Za lajšanje bolečine se običajno svetuje uporaba razmerja 1 : 1. V pozni fazi paliativnega podpornega zdravljenja, ko je izraženo kronično vnetje in z njim sočasno povezani številni simptomi (npr. inapetenca, hujšanje, nespečnost, bolečine, slabost), pa se svetuje uporaba razmerja 1 : 2 (1, 15, 32).

Tabela 4: Receptura za predpisovanje kapljic s kanabinoidi.

Receptura THC : CBD = 1 : 1	Receptura THC : CBD = 1 : 2
Dronabinol 0,25g	Dronabinol 0,25g
Kanabidiol 0,25 g	Kanabidiol 0,25 g
Miglyol ad 27,78 g	Miglyol ad 27,78 g
M.F.Sol.	M.F.Sol.
S: 3 krat dnevno 10 kapljic (2,5 mg THC)	S: 3 krat dnevno 10 kapljic (2,5 mg THC)

Zdravljenje začnemo z najmanjšimi odmerki in titriramo navzgor. V klinični praksi se je izkazal kot učinkovit začetni odmerek 3-krat dnevno 10 kapljic (1 kapljica vsebuje 0,25 mg THC), kar je 7,5 mg THC dnevno. Po potrebi titriramo do 3-krat dnevno 50 kapljic, kar je 37,5 mg THC dnevno, kar je maksimalni odmerek (slika 1).

Sledi štiri tedensko obdobje poskusnega zdravljenja. Če je bolnik s takim zdravljenjem zadovoljen, nadaljujemo zdravljenje s kanabinoidi. Po potrebi lahko odmerek zmanjšujemo ali povečujemo.

Zdravljenje ukinemo, če se pojavijo moteči neželeni učinki ali če ne dosežemo znižanja simptoma za vsaj 30 % pri uporabi najvišjega dnevnega odmerka v 4–6 tednih. Zdravljenje s kanabinoidi naj bi se prekinilo tudi ob znakih akutne psihoične reakcije. Kažejo se v spremenjenem mišljenju in obnašanju bolnika, to je z izgubo stika z realnostjo, izgubo spomina, nezmožnostjo zbranosti, s halucinacijami ali samomorilnimi mislimi.

Če se pri bolniku razvijejo znaki motnje v uporabi kanabinoidov (angl. »cannabis use disorder«), se posvetujemo s specialistom za zdravljenje odvisnosti.

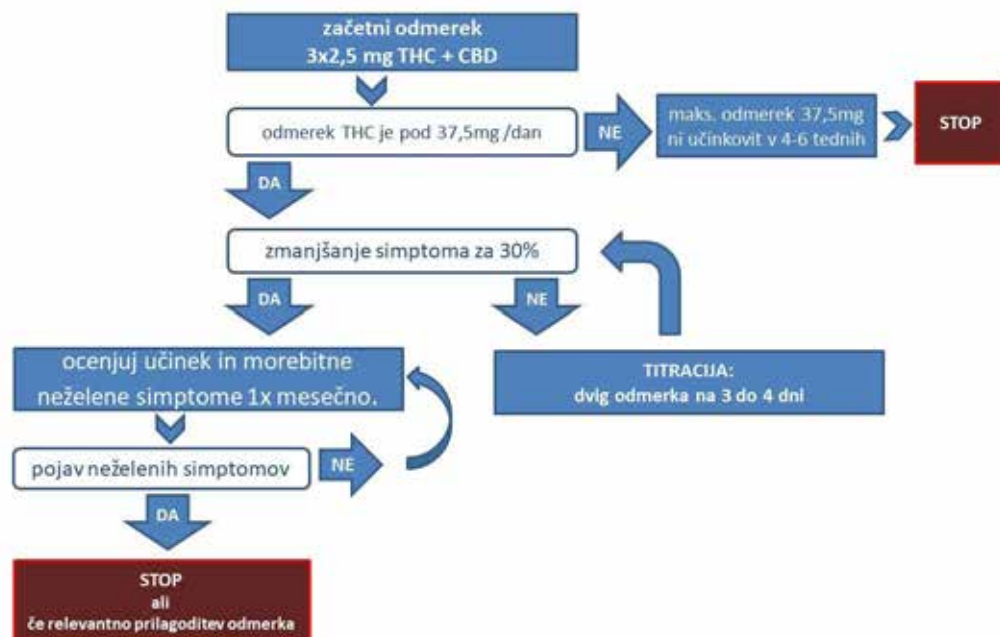
7.2.2 INDUSTRIJSKA ZDRAVILA

7.2.2.1 KANABINOIDI V OBLIKI KAPSUL

V nekaterih državah sta na voljo tudi sintezna kanabinoidna zdravila v obliki kapsul (dronabinol – Marinol® in nabilon – Cesamet®) (tabela 3). V Sloveniji Marinol® in Cesamet® nimata dovoljenja za promet z zdravilom. Po zaužitju je začetek delovanja v 30–60 minutah in traja 4–6 ur pri dronabinolu ter 8–12 ur pri nabilonu (31). Uporaba in titracija potekata, kot je prikazano na sliki 1.

Slika 1: Titracija peroralnih kanabinoidov.

TITRACIJA PERORALNIH KANABINOIDOV



7.2.2.2 KANABINOIDI V OBLIKI ORALNEGA PRŠILA

Zdravilo z naravnima prečiščenima ekstraktoma konoplje (nabiksimols) v obliki oralnega pršila ima dovoljenje za promet z zdravilom le v nekaterih državah Evrope, ne pa tudi v Sloveniji. Kljub temu je za posamično zdravljenje možen uvoz oziroma vnos zdravila (poglavje 7.1).

Ob uporabi pršila se THC in CBD absorbirata prek ustne sluznice. Začetek delovanja je že v 15–40 minutah in traja 2–4 ure. Ta pot vnosa je zelo primerna za hitro titracijo odmerka THC (27).

Oralno pršilo Nabiksimols uporabljajo bolniki v velikem razponu dnevnih odmerkov, od 1 odmerka (1 razpršek je 100 µL in vsebuje 2,7 mg THC + 2,5 mg CBD) do 16 odmerkov dnevno (43,2 mg THC + 40 mg CBD). Titracijo odmerka THC z nabiksimolsom izvajamo počasi kot kaže slika 2. Prvi dan naj bolnik začne zdravljenje z enim odmerkom zjutraj in popoldne, bukalno ali pod jezik. Če ni učinka po nekaj dneh, se doda po en dodatni odmerek dnevno do ustreznega učinka oziroma pojavov neželenih učinkov. Maksimalni dnevni odmerek je 16 razprškov (43,2 mg THC/dan). Največ bolnikov potrebuje med 8–12 razprškov. Odmerki naj bodo razporejeni preko dneva z najmanj 15-minutnimi presledki. Ob neželenih učinkih (omotica, drugi simptomi CŽS,...) odmerkov ne povečujemo več.

7.3 KANABINOIDI, KI SE UPORABLJAJO Z UPARJANJEM (VAPORIZACIJO)

V tujini je za tako uporabo na voljo več vrst medicinske konoplje – cvetnih in plodnih vršičkov rastline konoplje z različnimi vsebnostmi THC (od 1 do 22 odstotkov) in CBD (od 0,05 do 9 odstotkov). Za medicinsko uporabo je primerna le konoplja, ki ustreza standardom farmacevtske kakovosti in v primerih uparjevanja le z ustreznim, certificiranim uparjalnikom (35).

V Sloveniji je medicinsko konopljo dovoljeno predpisovati na

poseben recept v dvojniku kot magistralno zdravilo, vendar taka uporaba še ni vpeljana v rutinsko uporabo.

Prednost take uporabe je hiter učinek, saj prvi učinki nastopijo že po 5 minutah in trajajo 3–4 ure. Biološka uporabnost pri taki uporabi je večja od peroralne in podobna kot pri kajenju. Glavna razlika med uparjanjem in kajenjem je, da se pri vaporizaciji izloča manj toksičnih produktov. Kajenje konoplje prinaša tudi druge zaplete, znane pri kajenju tobaka, zato se kajenje konoplje močno odsvetuje (36).

Titracija je zahtevna in jo izvajamo zelo postopoma. Enkratna količina konoplje, ki jo bolnik vstavi v uparjalnik, je odvisna od vsebnosti THC v konoplji in vrste pripomočka. Giblje se od 50 do 500 mg konoplje, ki lahko vsebuje do 22 % THC (31). Pri taki uporabi je zato zelo pomembno dodatno znanje o titraciji medicinske konoplje z uparjanjem. S spreminjanjem količine konoplje, vsebnosti THC, temperature v uparjalniku ter globine vdiha in hitrosti izdiha titriramo odmerek, ki ima želeni učinek in nima učinka na kognitivne funkcije bolnika.

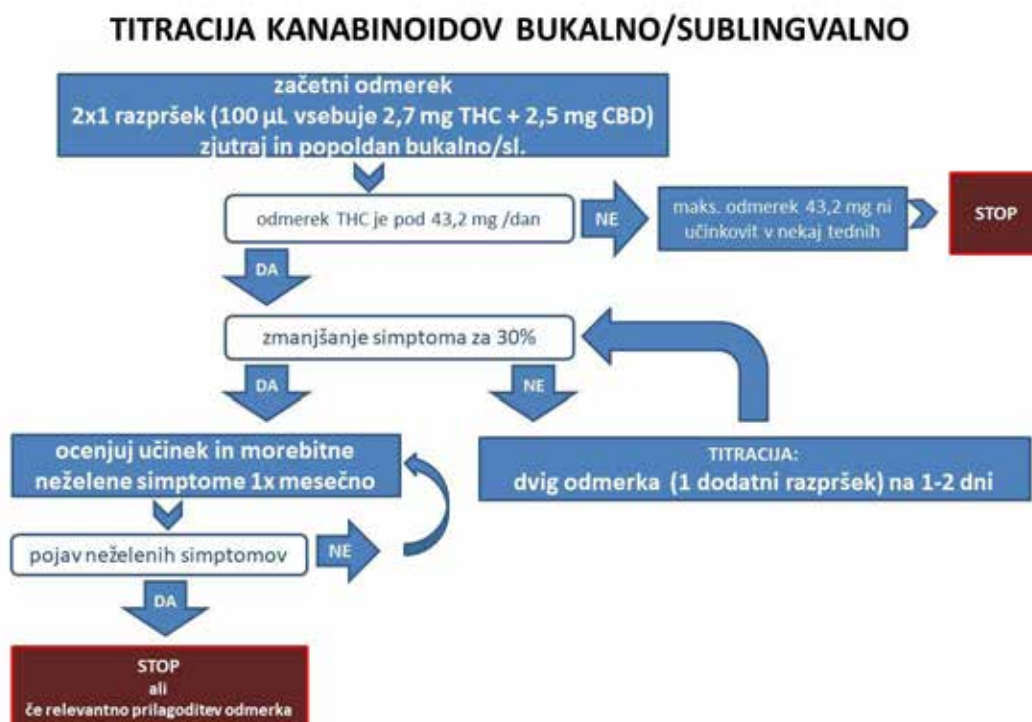
8. INDIKACIJE ZA UPORABO KANABINOIDOV V ONKOLOGIJI

Kanabinoidi se pri bolnikih z rakom uporabljajo v sklopu paliativnega podpornega zdravljenja (37). Pred uvedbo zdravljenja je potreben odkrit pogovor z bolnikom (in s svojci) glede ciljev takšnega zdravljenja, pomena jemanja že predpisanih zdravil in o pričakovanih učinkih kot je razvidno iz tabele 1 (15, 38).

8.1 UPORABA KANABINOIDOV PRI LAJŠANJU SIMPTOMOV RAKA

Kanabinoidi niso nikoli zdravila prvega izbora. Uporabljamo jih le pri refraktarnih simptomih, torej kot tretjo ali četrto izbiro (19, 31). Ker je malo dobro zastavljenih raziskav, je večina podatkov iz metaanaliz, vendar tudi ti ne nudijo vedno trdnih zaključkov, zato

Slika 2: Titracija kanabinoidov v obliki pršila.



še vedno obstaja klinična negotovost o pravilni uporabi kanabinoidov in pravih indikacijah. V nadaljevanju so naštet posamezni simptomi in podatki iz različnih virov glede učinkovitosti zdravljenja s kanabinoidi (15, 31, 39, 40, 41, 42, 43).

8.1.1 BOLEČINA

Raziskav s področja uporabe kanabinoidov pri bolnikih z bolečino je veliko. Največkrat sta bila za lajšanje bolečine uporabljena oralno pršilo nabiksimols ali kajenje marihuane. Večinoma so bolniki jemali kanabinoide sočasno z drugimi zdravili za zdravljenje bolečine. Bolečina se je zmanjšala, vendar ne statistično pomembno glede na placebo. Kanabinoidi niso izboljšali bolnikove ocene kakovosti življenja. Veliko bolnikov je prenehalo tako zdravljenje, zaradi nezadostnega analgetičnega učinka in/ali neželenih učinkov kot so: slabost, oslabelost, spremenjeno vedenje, halucinacije in vazovagalna reakcija (39, 44).

Kanabinoidi in opiodi delujejo sinergistično na nocicepcijo, kar so dokazali že v pred kliničnih raziskavah. Leta 2015 pa je metaanaliza do takrat opravljenih raziskav pokazala, da so kanabinoidi lahko koristni za zdravljenje bolnikov s kronično bolečino zaradi raka, predvsem pri bolnikih z nevropatsko bolečino in bolečino zaradi spazmov pri multipli sklerozi (39). Dodatek kanabinoidov pri zdravljenju bolečine bi lahko tako vsaj teoretično zmanjšal potrebo po opiodih in s tem njihove neželene učinke. Nekatere klinične raziskave namreč tega učinka niso uspele potrditi (31, 40). Uvajanje kanabinoidov pri bolnikih s kronično bolečino naj poteka v več korakih, kot je prikazano na slikah 1–2 (31).

PRIPOROČILO

Bolečino pri bolnikih z napredujočim rakom lahko zdravimo z dodatkom kanabinoidov, vendar le, če s standardnimi zdravili in s postopki ne dosežemo zadovoljivega olajšanja bolečine. Presojajo o tem mora opraviti specialist ustrezne stroke. Prvi izbor v zdravljenju bolečine še vedno predstavljajo zdravila, ki imajo jasno potrjeno indikacijo lajšanja bolečine, kanabinoidi pa prihajajo v poštev v poznejših linijah (45).

8.1.2 APETIT IN IZGUBA TEŽE

Izguba apetita in upad telesne teže sta pogosta simptoma napredujočega raka (46). Čeprav iz rekreativne uporabe kajenja konoplje poznamo vpliv na povečan apetit, takega učinka pri bolnikih z rakom niso dokazali.

Izvedenih je bilo sicer nekaj raziskav s peroralnimi kanabinoidi, ki kažejo nasprotujoče si rezultate. Nekaj manjših raziskav je ugotovilo izboljšanje apetita in v nekaterih primerih tudi zvišanje telesne teže (47, 48). Randomizirana dvojno slepa raziskava, v kateri so primerjali uporabo izvlečka konoplje s THC in placebo, pa ni pokazala izboljšanja apetita in povečanja telesne teže (49). Tudi v primerjavi z megestrol acetatom ni bilo ugotovljenega pomembnega izboljšanja apetita (50). Zato je zaključek vseh do zdaj izpeljanih raziskav, da kanabinoidi pri bolniku z rakom ne pripomorejo pomembno k pridobivanju apetita in telesne teže (15, 19, 24, 40, 41, 51), čeprav lahko pri posameznikih izboljšajo čut okusa in voha ter pripomorejo k večjemu užitku pri hranjenju (24).

Sistematični pregledi in metaanalize do zdaj izvedenih raziskav ocenjujejo kakovost dokazov kot zelo nizko (41).

PRIPOROČILO

Raven dokazov o učinkovitosti kanabinoidov za namen izboljšanja apetita in povečanje telesne teže je nizka. Kanabinoidov

zato v ta namen ne uporabljamo kot zdravilo prvega izbora.

8.1.3 SLABOST IN BRUHANJE

S kemoterapijo povzročena slabost in bruhanje (CINV = chemotherapy induced nausea and vomiting) sta simptoma, ki se ju bolniki zelo bojijo (52). Poznamo akutno, pozno in anticipatorno slabost in bruhanje. Večina slabosti je dobro uravnava s standardnimi kombinacijami antiemetikov (5-HT₃ antagonisti, NK1 antagonisti, kortikosteroidi), obstaja pa podskupina bolnikov, pri katerih bi svoje mesto lahko imeli tudi kanabinoidi.

Raziskav na temu področju je sorazmerno veliko, vendar jih je večina z nizko stopnjo dokazov (15, 19, 24, 41, 53). Metaanaliza raziskav iz leta 2008 je pokazala, da so kanabinoidi učinkovitejši kot placebo in nevroleptiki, vendar analiza ne vključuje novejših študij (54). V novejši metaanalizi so opozorili na veliko verjetnost pristranskosti v starejših študijah in raven dokazov o učinkovitosti kanabinoidov pri CINV ocenili kot nizko (39). Danes vemo, da so kanabinoidi enako učinkoviti pri preprečevanju pozne slabosti kot ondansetron in da z ondansetronom nimajo sinergističnega delovanja (55). Izkušnje pa nakazujejo učinkovitost tudi pri anticipatorni slabosti (56).

Na področju lajšanja slabosti in bruhanja so potrebne dodatne raziskave v kombinaciji z novejšimi antiemetiki (24).

PRIPOROČILO

Kanabinoide lahko uporabljamo za preprečevanje pozne slabosti in bruhanja, kadar standardna terapija ne učinkuje. Kanabinoidi so lahko učinkoviti za anticipatorno slabost, vendar se uporaba priporoča šele kot drugi izbor (po benzo diazepinih).

8.1.4 NESPEČNOST

Glede na znane podatke kanabinoidi nimajo učinka na spanje pri bolnikih z rakom. So pa raziskave pokazale ugoden učinek na spanje pri bolnikih s kronično bolečino in z multipla sklerozo (15, 24, 40, 41, 53).

PRIPOROČILO

Raven dokazov o učinkovitosti kanabinoidov za zdravljenje nespečnosti je nizka, zato se njihova uporaba v ta namen ne svetuje.

8.1.5 ANKSIOZNOST IN DEPRESIJA

Uporabo kanabinoidov za to indikacijo pri bolnikih z rakom ne podpira nobena raziskava. V nekaterih raziskavah se kaže celo trend k poslabšanju teh simptomov. Trend pozitivnega vpliva na prestrašenost so opazili pri nekaterih raziskavah pri bolnikih s kronično bolečino in socialno anksiozno motnjo (15, 19, 24, 40, 53).

PRIPOROČILO

Dokazov o učinkovitosti kanabinoidov za zdravljenje anksioznosti in depresije ni, zato se njihova uporaba v ta namen ne svetuje.

8.1.6 VPLIV NA KAKOVOST ŽIVLJENJA

Zagotavljanje čim boljše kakovosti življenja je eden glavnih ciljev paliativne oskrbe. Kljub temu so le redke raziskave ocenjeva-

le vpliv uporabe kanabinoidov na kakovost življenja. Večina raziskave ni dokazala vpliva na izboljšanje kakovosti življenja pri bolnikih z rakom (40, 41). Izboljšano kakovost življenja je ugotovila le ena raziskava na neizbrani populaciji bolnikov z rakom (15).

PRIPOROČILO

Raven dokazov o učinkovitosti kanabinoidov na kakovost življenja je nizka, zato se njihova uporaba v ta namen ne svetuje.

8.2 UPORABA KANABINOIDOV PRI ZDRAVLJENJU RAKA

Na podlagi raziskav, ki so ugotavljale močno izražene kanabinoidne receptorje v nekaterih rakasto spremenjenih celicah, so se začela vprašanja glede vpliva kanabinoidov na rast rakave celice. Večina do zdaj izvedenih raziskav je bila izvedena na celičnih linijah ali na laboratorijskih živalih, kliničnih raziskav na človeku pa skoraj ni bilo. Raziskave, ki so bile izvedene na človeku, so bile slabše zasnovane in izvedene na majhnem številu bolnikov. Dokazov za protitumorsko uporabo kanabinoidov in tako klinično uporabo kanabinoidov z namenom zdravljenja raka zato ni (3, 4).

PRIPOROČILO

Dokazov o klinični učinkovitosti kanabinoidov za zdravljenje raka ni, zato se njihova uporaba v ta namen ne svetuje.

9. NEŽELENI UČINKI

Zdravljenje s kanabinoidi je ob pravilni uporabi sorazmerno varno in ne povzroča veliko neželenih učinkov. Pri dobri tretjini bolnikov se pojavijo resni neželeni učinki, slaba petina bolnikov pa zaradi neželenih učinkov zdravljenje opusti (15). Največ neželenih učinkov je posledica delovanja THC. Vloga CBD je

modulacija delovanja THC. Neželeni učinki THC so odvisni od odmerka in ustrezne titracije. S titracijo »začni nizko, dviguj postopno, ostani nizko« lahko uspešno izkoristimo sposobnost hitre adaptacije in tolerance telesa na psihoaktivne učinke, medtem ko sočasne tolerance na sam učinek ni. Učinkovitost THC ostaja pri zdravljenju simptomov dolgo časa (57).

10. INTERAKCIJE KANABINOIDOV Z ZDRAVILI

Interakcija med zdravili je definirana kot sprememba farmakološkega ali kliničnega odgovora na zdravilo, zaradi sočasnega jemanja drugega zdravila (58). Poznamo farmakokinetične interakcije, ki se merijo s spremembami farmakokinetičnih parametrov, in farmakodinamične interakcije, pri katerih sočasno uporabimo zdravila z enakim ali nasprotujočim učinkom. Interakcija lahko zveča ali zmanjša učinek zdravila, lahko pa pripelje do nepričakovanih neželenih učinkov (15, 59).

THC in CBD se presnavljata prek CYP-encimov, torej sta substrata CYP-encimov. THC predvsem prek CYP3A4 in CYP2C9, CBD pa preko CYP3A4 in CYP2C19. Inhibitorji ali induktorji encimov CYP3A4, CYP2C9 in CYP2C19 bodo spremenili sistemsko izpostavljenost THC-ju in CBD-ju.

THC in CBD sta hkrati tudi inhibitorja encimov CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19. Zato ob njuni uporabi lahko pričakujemo višje serumske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo preko teh encimov (59).

Med pomembnejšimi farmakodinamskimi interakcijami kanabinoidov je pomembno izpostaviti kombinacije z zaviralci osrednjega živčevja (hipnotiki, anksiolitiki, sedativi, opiodi, tricikličnimi antidepresivi, alkohol), ki povečajo neželene učinke na ČŽS, kot so: zaspanost, zmedenost, sedacija. Opisane so tudi mogoče interakcije z varfarinom (60).

Pred kratkim pa je bila objavljena je tudi retrospektivna opazovalna študija, v kateri se nakazuje, da konoplja mogoče zmanjšuje učinkovitost imunoterapije (61).

Tabela 5: Profil neželenih učinkov – Sativex® (18).

Neželeni učinek	ZELO POGOSTO ≥ 1/10	POGOSTO ≥ 1/100 do < 1/10	REDKO ≥ 1/1000 do < 1/100
Utrujenost/Zaspanost	X		
Vrtoglavica	X		
Suha usta		X	
Prebavne motnje (zaprtje, driska)		X	
Anksioznost		X	
Depresija		X	
Slabost		X	
Vpliv na kognitivne dejavnosti		X	
Evforija		X	
Meglen vid		X	
Glavobol		X	
Vpliv na apetit (+/-)		X	
Hipotenzija/Hipertenzija			X
Psihoza/Paranoja			X
Tahikardija (po fazi titracije)			X
Palpitacije			X
Ataksija/Izguba koordinacije			X
Hiperemeza			X
Driska			X

11. DODATNA OPOZORILA

Konoplja in njeni pripravki so v današnjem času ena izmed najpogostejše zlorabljenih substanc. Tako tudi številni bolniki z rakom posegajo po kanabinoidnih pripravkih, ki so pogosto pripravljene v nenadzorovanih pogojih. Ob tem se je treba zavedati nevarnosti take uporabe, saj taki pripravki ne morejo zagotavljati ne učinkovitosti in ne varnosti.

Akutna toksičnost

Letalni odmerek (LD50) THC je trenutno ocenjen na 30 mg/kg. Dolgo ni bilo poročil o smrtih zaradi prevelikega odmerka, leta 2014 pa sta bila v kratkem času objavljeni dve taki smrti (). Ob uporabi vedno bolj koncentriranih pripravkov s THC, ki se pojavljajo na nezakonitemu trgu, je to lahko razlog za zaskrbljenost. Odmerki, ki se predpisujejo v okviru zdravljenja simptomov napredovalega raka so daleč od letalnih odmerkov.

Pozna toksičnost

Nobena raziskava ni spremljala učinkovitosti in neželenih učinkov pri dolgotrajni medicinski uporabi pri bolnikih z rakom, to je več mesecev ali let. Potrebne so nadaljnje raziskave, izvedene v skladu s predpisanimi farmacevtsko-medicinskimi znanstvenimi standardi, v katerih bodo spremljali večje število bolnikov daljše obdobje (39).

LITERATURA

- Červek JA. Uporaba kanabinoidov onkologiji. *Farm vestn.* 2016; 67: 80–86.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992; 258(5090):1946–9.
- Grošelj B, Oražem M, Kovač V. Učinkovitost kanabinoidov pri zdravljenju raka – mit ali resnica? *Onkologija.* 2018; 1(22): 8–11.
- Ramer R, Hinz B. Cannabinoids as Anticancer Drugs. *Adv Pharmacol.* 2017; 80: 397–436.
- Kočevič Glavač N. Zgodovina uporabe konoplje in kanabinoidov. *Farm vestn.* 2016; 67: 63–68.
- Zias J, Stark H, Sellgman J, Levy R, Werker E, Breuer A, et al. Early medical use of cannabis. *Nature* 1993; 363: 215.
- Brand EJ, Zhao Z. Cannabis in Chinese Medicine: Are Some Traditional Indications Referenced in Ancient Literature Related to Cannabinoids? *Front Pharmacol.* 2017; 8: 108.
- Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *P T.* 2017; 42(3): 180–188.
- Papaseit E, Pérez-Mañá C, Pérez-Acevedo AP, Hladun O, Torres-Moreno MC, Muga R, et al. Cannabinoids: from pot to lab. *Int J Med Sci.* 2018; 15(12): 1286–1295.
- Nahas GG, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S, ur. *Marihuana and Medicine.* Humana Press Inc. NJ; 1999.
- Ran A, Shbiro L, Landschaft Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America. *Eur J Intern Med.* 2018; 49: 2–6.
- Ferjan I, Kržan M, Lipnik-Štangelj M, Žiberna L, Stanovnik L, Černe K. Farmakologija kanabinoidov. *Zdrav Vestn.* 2015; 84: 456–471.
- Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system, *Biol Psychiatry.* 2016; 79(7): 516–525.
- Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *Biomed Res Int.* 2018.
- Cyr C, Arboleda MF, Aggarwal SK, Balneaves LG, Daeninck P, Néron A, et al. Cannabis in palliative care: current challenges and practical recommendations. *Ann Palliat Med.* 2018; 7(4): 463–477.
- Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Marinol. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf.
- Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Cesamet. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf.
- Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Sativex. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: www.medicines.org.uk/emc/product/602/smpc
- Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N, et al. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician.* 2018; 64(2): 111–120.
- Drevenšek G. In: Toksični učinki kanabinoidov v srčno-žilnem sistemu. Zbornik 4. kongresa slovenskega toksikološkega društva. 2019. Available from: <http://tox.si/wp-content/uploads/2019/01/Zbornik4kongslotox2019-e-zbornik.pdf>.
- Karila L, Roux P, Rolland B, Benyamina A, Reynaud M, Aubin HJ, et al. Acute and long-term effects of cannabis use: a review. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(25): 4112–8.
- Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment-a Systematic Review. *J Med Toxicol.* 2017; 13(1): 71–87.
- Lac A, Luk JW. Testing the Amotivational Syndrome: Marijuana Use Longitudinally Predicts Lower Self-Efficacy Even After Controlling for Demographics, Personality, and Alcohol and Cigarette Use. *Prev Sci.* 2018; 19(2): 117–126.
- Turgeman I, Bar-Sela G. Cannabis for cancer - illusion or the tip of an iceberg: a review of the evidence for the use of Cannabis and synthetic cannabinoids in oncology. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019; 28(3): 285–296.
- Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Epidolex. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf
- Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *J Epilepsy Res.* 2017; 7(2): 61–76.
- Savage S, Sandoval AR, Schatman M, Wallace M, Fanciullo G, McCarberg B, et al. Cannabis in pain treatment: clinical and research considerations. *J Pain.* 2016; 17(6): 654–68.
- Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers.* 2007; 4(8): 1770–804.
- Zgair A, Wong JC, Lee JB, Mistry J, Sivak O, Wasan KM, et al. Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicine. *Am J Transl Res* 2016; 8(8): 3448–59.
- Newmeyer MN, Swortwood MJ, Barnes AJ, Abulseoud OA, Scheidweiler KB, Huestis MA. Free and glucuronide whole blood cannabinoids' pharmacokinetics after controlled

- smoked, vaporized, and oral cannabis administration in frequent and occasional cannabis users: Identification of recent cannabis intake. *Clinical Chemistry*. 2016; 62(12): 1579–92.
31. Abramovici H, Lamour SA, Mammen G. Health Canada. Information for Health Care Professionals. Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. 2018.
 32. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 2018; 49: 12–19.
 33. Sativex oromucosal spray. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: www.medicines.org.uk/emc/product/602/pil
 34. Čufar A. Regulatorni vidik predpisovanja kanabinoidov. *Farm vestn* 2016; 67: 91–96.
 35. JAZPM. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: www.formularium.si/brezplacne-vsebine/cvet-konoplje/
 36. Madras, BK, (2015). Update of cannabis and its medical use. Report to the WHO expert committee on drug dependence.
 37. Martin Mücke et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2018; 9: 220–234.
 38. Maida V, Daeninck PJ. A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Curr Oncol*. 2016; 23(6): 398–406.
 39. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV et al. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313(24): 2456–2473.
 40. Mücke M, Carter C, Cuhls H, Prüß M, Radbruch L, Häuser W. Cannabinoide in der palliativen Versorgung. *Schmerz*. 2016; 30: 25–36.
 41. Mücke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9(2): 220–234.
 42. Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F. Cannabinoids in pain management and palliative medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(38): 627–634.
 43. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 2018; 49: 12–19.
 44. Health products regulatory authority. Cannabis for medical use. A scientific review. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: www.gov.ie/en/collection/fb8912-cannabis-for-medical-use/?referrer=/wp-content/uploads/2017/02/hpra-report-final.pdf/
 45. Hill KP. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. *JAMA*. 2015; 313(24): 2474–83.
 46. Tchekmedyian NS, Zahyna D, Halpert C, Heber D. Clinical aspects of nutrition in advanced cancer. *Oncology* 1992; 49, Suppl 2: 3–7.
 47. Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care* 1994; 10: 14–8.
 48. Plasse TF, Gorter RW, Krasnow SH, Lane M, Shepard KV, Wadleigh RG. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40: 695–700.
 49. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexiacachexia syndrome: A multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the cannabisin-cachexia-study-group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3394–400.
 50. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: A north central cancer treatment group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 567–73.
 51. Reuter SE, Martin JH. Pharmacokinetics of cannabis in cancer cachexia-anorexia syndrome. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55(7): 807–812.
 52. Navari RM. Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Focus on recent developments. *Drugs* 2009; 69: 515–33.
 53. Abrams ID. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur J Intern Med*. 2018; 49: 7–11.
 54. Machado Rocha FC, Stefano SC, De Cassia Haiek R, Rosa Oliveira LM, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care*. 2008; 17 (5): 431–443.
 55. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(3): 533–43.
 56. Parker LA, Kwiatkowska M, Mechoulam R. Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, but not ondansetron, interfere with conditioned retching reactions elicited by a lithium-paired context in *Suncus murinus*: an animal model of anticipatory nausea and vomiting. *Physiol Behav*. 2006; 87(1): 66–71.
 57. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP; COMPASS study team. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain*. 2015; 16(12): 1233–1242.
 58. Thanacoody HKR. Drug interactions. V: Walker R, Whittlesea C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012; 50–62.
 59. Alsherbiny MA, Li CG. Medicinal Cannabis-Potential Drug Interactions. *Medicines (Basel)*. 2019 Mar; 6(1): 3.
 60. Damkier P, Lassen D, Christensen MMH, Madsen KG, Hellfritzsch M, Pottgård A. Interaction between warfarin and cannabis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019; 124(1): 28–31.
 61. Taha T, Meiri D, Talhamy S, Wollner M, Peer A, Bar-Sela G. Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies. *Oncologist*. 2019; 24(4): 549–554.
 62. Hartung B, Kauferstein S, Ritz-Timme S, Daldrup T. Sudden unexpected death under acute influence of cannabis. *Forensic Sci Int*. 2014; 237: e11–3.